

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

US 4715369

2 497 098

(11) N° de publication :
(A n'utiliser que pour les
commandes de reproduction).

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

N° 81 24423

(54) Composition polymère servant à protéger une partie lésée de la muqueuse orale.

(51) Classification internationale (Int. CL³). A 61 K 31/74; C 08 L 1/28, 33/02.

(22) Date de dépôt..... 29 décembre 1981.
(33) (32) (31) Priorité revendiquée : Japon, 29 décembre 1980, n° 185294/80.

(41) Date de la mise à la disposition du
public de la demande B.O.P.I. — « Listes » n° 26 du 2-7-1982.

(71) Déposant : Société dite : TEIJIN LIMITED, résidant au Japon.

(72) Invention de : Yoshiki Suzuki, Hiroshi Ikura, Gentaro Yamashita et Tsuneji Nagai.

(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : Cabinet Beau de Loménie,
55, rue d'Amsterdam, 75008 Paris.

La présente invention se rapporte à une composition polymère perfectionnée conçue pour protéger une partie lésée de la muqueuse orale contre les irritations extrinsèques.

Plus particulièrement, l'invention concerne une composition polymère servant à protéger une partie lésée de la muqueuse orale et dont on se sert, en application sur la muqueuse orale, dans des endroits atteints par des aphtes, des blessures, une érosion, un ulcère, pour protéger la partie lésée contre les irritations extrinsèques provoquées par la langue, les dents, les aliments, etc.; la composition selon l'invention adhère pendant des durées prolongées à la muqueuse buccale, en gonflant et se ramollissant peu à peu par absorption de salive ou d'autres sécrétions.

Jusqu'à maintenant, on connaissait peu de chose en matière de composition de protection conçue plus particulièrement pour protéger la muqueuse buccale lésée, par exemple par des aphtes, etc., contre les irritation extrinsèques, à l'exception de bases pour pommades comme la vaseline, etc. Toutefois, ces bases pour pommades comme la vaseline, etc. ne peuvent être considérées comme donnant satisfaction dans le but recherché, à savoir la protection d'une partie lésée de la muqueuse buccale contre les irritations extrinsèques, car, du fait qu'elles n'adhèrent pas à la membrane muqueuse, elles sont facilement éliminées; d'autre part, la sensation ressentie par le patient dans la bouche, une sensation de matière onctueuse, est désagréable.

Dans la demande de brevet japonais publiée sous n° 38412/76, on décrit une composition pour l'usage buccal composée d'un médicament, d'un excipient (à savoir la cellulose cristalline, du mannitol, du lactose, du sorbitol, du phosphate de calcium anhydre, de l'amylose) et un sel de sodium d'un polyacrylate possédant la propriété d'adhérer à une partie malade de la cavité buccale et également la propriété de gonfler; toutefois, une étude conduite par la demanderesse a mené à la conclusion que la composition consistant en un polyacrylate de sodium, un excipient et un médicament ne donne pas toujours satisfaction en tant que matière de protection pour la muqueuse orale lésée, car elle manque fréquemment d'adhérence, gonfle par trop, prenant une forme irrégulière, et donne au patient une sensation désagréable, un mauvais goût,

stimulant sa sécrétion de salive; finalement, cette composition est facilement éliminée.

Par ailleurs, dans la demande de brevet japonais publiée sous n° 41320/79, on décrit une composition médicinale à libération lente qu'on administre par adhésion à la muqueuse orale, composition qui comprend de l'hydroxypropylcellulose, de l'acide polyacrylique ou un sel de cet acide acceptable pour l'usage pharmaceutique, et un médicament. Dans la demande de brevet japonais publiée sous n° 62012/80, on décrit une composition médicinale à libération lente administrée par adhésion à la surface humide d'une muqueuse, composition qui comprend une couche adhésive constituée d'un polymère adhérant à la surface humide de la muqueuse (à savoir de l'hydroxypropylcellulose, de l'acide polyacrylique, ou un sel de cet acide acceptable pour l'usage pharmaceutique) et une couche non adhésive constituée de lactose, d'amidon, etc., avec un médicament dans l'une au moins de ces couches adhésive et non adhésive.

Toutefois, dans les deux demandes de brevets japonais qu'on vient de citer, on ne mentionne ni ne suggère à aucun endroit qu'une composition consistant essentiellement en un éther alkylique inférieur de la cellulose et un acide polyacrylique ou un sel de l'acide polyacrylique acceptable pour l'usage pharmaceutique, en l'absence de médicament, pourrait être utilisée pour protéger une partie lésée de la muqueuse orale et était capable de provoquer la guérison de la partie lésée souffrant, par exemple, d'aphes, d'une blessure, d'erosion, etc.

A la suite de recherches approfondies, la demanderesse a trouvé que, lorsqu'une membrane muqueuse orale était lésée, on pouvait provoquer la guérison de la partie lésée plus rapidement sous l'action de la capacité naturelle d'auto-guérison inhérente à un organisme vivant en protégeant cette partie lésée par une composition consistant essentiellement en un éther alkylique inférieur de la cellulose et un acide polyacrylique ou un sel acceptable pour l'usage pharmaceutique d'un tel acide.

L'invention concerne en conséquence une composition permettant d'accélérer la guérison d'une partie lésée de la muqueuse

orale, composition dont on se sert pour protéger la partie lésée et qui consiste essentiellement en un éther alkylique inférieur de la cellulose et un acide polyacrylique ou un sel acceptable pour l'usage pharmaceutique d'un tel acide.

5 La composition selon l'invention apporte de nombreux avantages :

(1) Sans faire appel à un médicament, on peut provoquer la guérison rapide d'une partie lésée de la muqueuse orale en la protégeant simplement à l'aide de la composition selon l'invention.

10 (2) La composition selon l'invention adhère à la partie lésée par absorption de la salive ou des sécrétions et possède une excellente adhérence à la partie lésée, même lorsqu'elle a gonflé sous l'action de l'humidité.

(3) Quoiqu'elle gonfle peu à peu et se ramollisse en 15 absorbant la salive ou les sécrétions, la composition selon l'invention reste insoluble et n'est pas éliminée, conservant un excellent effet de protection sur la partie lésée même à l'état gonflé.

(4) La composition selon l'invention protège la partie lésée pendant de longues durées après avoir été gonflée et ramollie.

20 (5) La composition gonflée et ramollie n'irrite pratiquement pas la partie lésée et la protège contre les irritations physiques et chimiques extrinsèques provoquées par la langue, les dents et les aliments.

(6) On peut agir sur l'adhérence à la partie lésée et 25 la durée efficace de protection en modifiant les proportions relatives entre l'éther alkylique inférieur de la cellulose et l'acide polyacrylique ou son sel acceptable pour l'usage pharmaceutique.

La composition selon l'invention contient nécessairement à la fois un éther alkylique inférieur de la cellulose et 30 de l'acide polyacrylique ou un sel de cet acide acceptable pour l'usage pharmaceutique et seule cette utilisation combinée permet de parvenir à une matière de protection qui possède les caractéristiques mentionnées ci-dessus.

Les éthers alkyliques inférieurs de la cellulose 35 et l'acide polyacrylique ou ses sels acceptables pour l'usage pharmaceutique sont chacun des polymères solubles dans l'eau. Par conséquent, lorsqu'on les utilise seullement, ils ne conviennent pas en

tant que matière de protection pour une muqueuse orale lésée, car ils se dissolvent et sont éliminés sous l'action des sécrétions. Toutefois, la matière de protection contenant les deux constituants possède la propriété avantageuse de gonfler mais sans se dissoudre 5 ni être éliminée et elle conserve son excellente adhérence sur la partie affectée, même à l'état gonflé, en conservant sa forme; elle continue de protéger la partie lésée efficacement pendant de longues durées.

L'éther alkylique inférieur de la cellulose qu'on utilise dans l'invention est un composé dans lequel plusieurs des groupes hydroxy de la cellulose sont substitués en partie au moins par des groupes éther alkylique inférieur identiques ou différents. Un groupe alkyle inférieur d'un groupe éther alkylique inférieur peut porter un substituant. Parmi ces substituants, on citera des 15 groupes hydroxy ou des groupes carboxylate de métal alcalin, par exemple carboxylate de sodium. Parmi les groupes alkyle inférieur substitués, on citera les groupes méthyle, les groupes hydroxy-alkyle inférieur en C_2 - C_3 et les groupes carboxylate formés entre des métaux et des groupes carboxyalkyle inférieur en C_2 - C_3 .

20 Parmi les groupes alkyle inférieur qui peuvent être substitués, on citera les groupes méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle; ou encore β -hydroxyéthyle ou β -hydroxypropyle; ou encore carboxyméthyle, α -carboxyéthyle et β -carboxyéthyle formant des carboxylates avec les métaux alcalins.

25 Parmi les éthers alkyliques inférieurs de la cellulose, on peut citer la méthylcellulose, l'hydroxyéthylcellulose, l'hydroxypropylcellulose, l'hydroxypropylméthylcellulose, la carboxyméthylhydroxyéthylcellulose, la carboxyméthylcellulose sodique, etc.

Parmi les composés mentionnés ci-dessus, on utilise 30 de préférence la méthylcellulose, l'hydroxypropylcellulose et l'hydroxypropylméthylcellulose; du point de vue de l'effet de protection sur la partie lésée de la muqueuse orale, l'hydroxypropylcellulose est particulièrement appréciée.

On peut utiliser dans l'invention un éther alkylique inférieur de la cellulose ou un mélange de deux ou plusieurs éthers alkyliques inférieurs de la cellulose.

On peut également utiliser dans l'invention des éthers alkyliques inférieurs de la cellulose à un poids moléculaire quelconque; toutefois, pour parvenir à une matière de protection possédant les caractéristiques avantageuses mentionnées ci-dessus, 5 il est préférable d'utiliser les éthers alkyliques inférieurs de la cellulose qui ont une viscosité de 3 à 10 000 cP en solution aqueuse à 2% en poids à 20°C et mieux encore une viscosité de 1 000 à 4 000 cP.

On peut aussi utiliser l'acide polyacrylique ou ses 10 sels acceptables pour l'usage pharmaceutique à un poids moléculaire quelconque; toutefois, il est préférable d'utiliser ceux qui ont des viscosités de 360 à 165 000 cP, et mieux encore de 3 600 à 16 500 cP, la mesure étant faite à une température de $25,0 \pm 0,5^\circ\text{C}$ sur une solution aqueuse du sel de sodium à un pH de 7 à 7,5 et 15 à une concentration de 0,2% en poids, exprimé en acide acrylique.

On peut utiliser dans l'invention un acide polyacrylique pur mais on peut également utiliser les acides polyacryliques existant sur le marché et qui contiennent d'autres polymères solubles, etc. (en proportions en général de 20% en poids ou 20 moins).

Lorsqu'on parle dans l'invention d'acide polyacrylique, l'expression s'applique non seulement à un homopolymère de l'acide acrylique mais également à un copolymère de l'acide acrylique et de l'acide méthacrylique, d'un éther vinylique monomère, etc., mais 25 dans ce cas les proportions de mélange observées à la copolymérisation doivent naturellement être limitées à un intervalle tel que l'on parvienne au but recherché dans l'invention.

De même, lorsqu'on parle de sel acceptable pour l'usage pour l'usage pharmaceutique d'acide polyacrylique, il s'agit de sels 30 des acides polyacryliques, tels que décrits ci-dessus.

Les proportions relatives entre l'éther alkylique inférieur de la cellulose et l'acide polyacrylique ou son sel acceptable pour l'usage pharmaceutique dans la composition selon l'invention diffèrent selon le poids moléculaire des constituants respectifs 35 et également du fait qu'on utilise l'acide polyacrylique ou un sel de cet acide; toutefois, il est en général conseillé d'utiliser de 0,1 à 10 parties en poids d'acide polyacrylique ou d'un sel d'acide

polyacrylique acceptable pour l'usage pharmaceutique pour 10 parties en poids de l'éther alkylique inférieur de la cellulose. Plus précisément, il est conseillé d'utiliser de 0,1 à 3,0 parties en poids d'acide polyacrylique pour 10 parties en poids d'éther alkylique inférieur de la cellulose et de 0,5 à 3,0 parties en poids de sel acceptable pour l'usage pharmaceutique d'acide polyacrylique pour 10 parties en poids de l'éther alkylique inférieur de la cellulose.

La différence ci-dessus entre les proportions souhaitables d'acide polyacrylique et de sel acceptable pour l'usage pharmaceutique est due au fait que les sels acceptables pour l'usage pharmaceutique ont une résistance mécanique un peu inférieure à celle de l'acide polyacrylique lorsque la composition est à l'état gonflé.

Parmi les sels acceptables pour l'usage pharmaceutique de l'acide polyacrylique, on utilisera de préférence les sels de métaux alcalins comme les sels de sodium, de potassium, etc. ou les sels d'ammonium et il n'y a pas de limite au degré de neutralisation.

On prépare la composition de protection à utiliser par adhésion à la partie lésée de la muqueuse orale conformément à l'invention en procédant à un mélange jusqu'à homogénéité de l'éther alkylique inférieur de la cellulose, de l'acide polyacrylique ou de son sel acceptable pour l'usage pharmaceutique et, lorsque c'est nécessaire, d'un ou plusieurs autres constituants choisis parmi les lubrifiants, les liants, les excipients, les colorants et les correcteurs servant à améliorer l'aspect, le goût et l'odeur; après avoir formé une masse humide, on transforme en granulés ou bien on met la masse humide ou les granulés sous la forme voulue par compression à l'aide d'un poinçon, d'une filière ou d'une presse.

Lorsqu'on parle d'un mélange homogène, on veut dire par là que les constituants respectifs de la composition sont uniformément mélangés entre eux, sans répartition locale différente de l'un ou l'autre des constituants respectifs.

Il est en général commode de mélanger les constituants respectifs à l'état de poudre fine. Outre la forme de tablettes, la composition peut prendre une forme quelconque appropriée à l'état de la partie lésée. Ainsi, par exemple, la composition peut prendre

la forme de granulés ou de cônes dentaires. On peut mettre la composition à l'état granuleux à partir de la masse humide formée à la pression. Les lubrifiants qu'on peut utiliser selon les besoins sont entre autres le talc, l'acide stéarique et ses sels, les 5 cires, etc.; parmi les liants, on citera l'amidon, la dextrine, la gomme adragante, la gélatine, la polyvinylpyrrolidone, l'hydroxypropylcellulose, l'alcool polyvinyle, etc.; parmi les excipients, on citera l'amidon, la cellulose cristalline, la dextrine, le lactose, le mannitol, le sorbitol, le phosphate de calcium anhydre, 10 etc.; et parmi les correcteurs on citera l'acide citrique, l'acide fumrique, l'acide tartrique, le menthol, l'arôme de citrus, etc.

En plus de l'excellente efficacité décrite ci-dessus de la composition selon l'invention, on indiquera encore que la composition recouvre la partie lésée de la muqueuse orale 15 en conservant l'état gonflé pendant des durées relativement longues sans se dissoudre ni être éliminée, elle ne donne pas de sensation désagréable au patient, elle ne donne pas au patient l'envie de l'écraser par les dents ou de la déchirer à la langue, elle ne provoque pas de difficultés de la vie quotidienne telles que des 20 difficultés de parler, de manger, de boire, de dormir, etc., et elle peut être éliminée facilement à un moment quelconque lorsque c'est nécessaire, facilitant ainsi les soins médicaux.

D'autre part, la cause principale du retard de la guérison des lésions de la muqueuse orale réside en ce que la cavité 25 orale est un organe qui absorbe et mastique les aliments et également un organe qui sert à parler. On suppose que la guérison retardée d'une lésion de la muqueuse orale est due à la capacité naturellement très affaiblie d'autoguérison inhérente à un organique vivant, cet affaiblissement résultant d'irritations extrinsèques 30 variées auxquelles la muqueuse orale est exposée, y compris les substances irritantes acides ou salines contenues dans les aliments, les contacts avec une matière solide, avec les dents, la langue, etc., et les déformations de la muqueuse lésée résultant de l'usage de la parole. Une matière de protection selon l'invention gonfle et 35 recouvre la partie affectée empêchant l'infiltration d'acides et de sels et interromptant le contact direct avec les matières solides, les dents, la langue, etc.; en outre, la composition est déformable

et peu irritante par elle-même. Par conséquent, on peut conclure que la protection apportée à la partie lésée pendant une durée prolongée contribue à activer la capacité naturelle d'autoguérison inhérente à l'organisme vivant, permettant une guérison beaucoup plus rapide.

La composition selon l'invention est une excellente composition, comme on l'a indiqué ci-dessus; toutefois, elle présente encore plus d'avantages et peut être administrée plus facilement dans la cavité orale avec une grande exactitude, même à 5 demeure, lorsqu'elle est préparée sous la forme d'une tablette à deux couches comprenant une matière de protection qui consiste en 10 éther alkylique inférieur de la cellulose et acide polyacrylique ou sel acceptable pour l'usage pharmaceutique de l'acide polyacrylique et une couche non adhésive, c'est-à-dire une couche qui n'adhère 15 par à la muqueuse orale humide. Par conséquent, dans un mode de réalisation particulier, la composition selon l'invention pour protéger une partie lésée de la muqueuse buccale consiste en une 20 couche adhésive comprenant essentiellement un éther alkylique inférieur de la cellulose et un acide polyacrylique ou un sel acceptable pour l'usage pharmaceutique de l'acide polyacrylique et une couche non adhésive qui n'adhère pas à la muqueuse orale humide, et ladite matière de protection.

En effet, une telle tablette à deux couches comportant une couche non adhésive permet d'éviter des incidents dus 25 à l'adhérence involontaire de la composition à un endroit non prévu. La composition consistant en deux couches présente un autre avantage: l'épaisseur de la couche adhésive est plus mince; en effet, la 30 couche non adhésive et la couche adhésive comprenant l'éther alkylique inférieur de la cellulose et l'acide polyacrylique ou son sel acceptable pour l'usage pharmaceutique se renforcent mutuellement. La préparation mince évite la sensation désagréable au toucher et permet une application sur les parties courbes par flexion.

L'éther alkylique inférieur de la cellulose et l'acide polyacrylique ou son sel acceptable pour l'usage pharmaceutique, qu'on utilise à la préparation de la tablette à deux couches décrite ci-dessus sont les mêmes que ceux qu'on utilise 35 pour la préparation de la matière de protection décrite auparavant,

et la composition est préparée de la même manière et aux mêmes proportions de mélange.

Pour ce qui concerne les constituants de la couche non adhésive, il est recommandé d'utiliser des substances solubles ou désintégrables dans l'eau, car ces substances évitent la sensation de toucher désagréable.

Parmi les constituants possibles pour la préparation de la couche non adhésive, on citera le lactose, le glucose, le saccharose, l'amidon, la cellulose cristalline, la carboxyméthylcellulose calcique, la dextrine, la cyclodextrine, la silice, les silicates d'aluminium, le talc, le stéarate de calcium, le stéarate de magnésium, la cire d'abeilles, le polyéthylèneglycol, les polyphosphates, le phosphate de calcium anhydre, l'hydroxypropylcellulose, etc. Un ou plusieurs de ces corps peuvent être utilisés en tant que constituants de la couche non adhésive et cette couche peut également contenir les autres constituants mentionnés ci-dessus, tels que les excipients, liants, agents désagrégeants, colorants, correcteurs et lubrifiants de types connus.

La composition selon l'invention possède les excellentes caractéristiques décrites ci-dessus et peut être préparée par exemple par le mode opératoire suivant.

On peut opérer commodément en préparant d'abord un mélange homogène d'un polymère en poudre qui sert de composant adhésif et de l'autre constituant nécessaire; après avoir mis le mélange sous forme de masse, on transforme en granulés, on presse la quantité voulue de la masse ou des granulés à l'aide d'un poinçon, d'une filière ou d'une presse, on place sur l'article obtenu les constituants servant à former une couche non adhésive et, finalement, on presse tous les constituants sous forme d'une tablette à deux couches. Si la pression appliquée au second stade pour former la couche non adhésive sur la couche adhésive est plus forte que la pression appliquée au premier stade pour former la couche adhésive, les deux couches sont étroitement liées ensemble et ne risquent pas de se séparer, ce qui accroît le rendement. La pression nécessaire pour chacune des opérations peut être déterminée de manière appropriée.

Les exemples qui suivent illustrent l'invention sans toutefois en limiter la portée; dans ces exemples, les indications de parties et de pourcentages s'entendent en poids sauf mention contraire.

5 EXEMPLE 1

Dans cet exemple, on montre qu'un mélange selon l'invention consistant en un éther alkylique inférieur de la cellulose et l'acide polyacrylique ne présente pas une solubilité marquée, qu'il possède d'excellentes propriétés de gonflement, retient sa forme et adhère à la membrane muqueuse qu'il n'irrite pratiquement pas.

(1-1) : On mélange avec soin dans un mélangeur un éther alkylique inférieur de la cellulose et un acide polyacrylique en poudre fine conformément à l'invention aux proportions indiquées dans le tableau 1 ci-après, puis on ajoute du stérate de magnésium en quantité de 0,5% du poids total du mélange. On transforme ce mélange homogène en disques d'environ 2 mm d'épaisseur et 7 mm de diamètre pesant chacun environ 90 mg et présentant une dureté Monsanto d'environ 5 à 10 kg.

20 Les disques obtenus sont placés au repos sur un gel d'agar-agar à 37°C; on observe les variations de diamètre et le poids des disques, en tant qu'indice des propriétés de gonflement, et également pour observer les modifications de forme éventuelles et une désagrégation des disques, s'opposant à la conservation de la forme. Les résultats obtenus sont rapportés dans le tableau 1 ci-après.

25 On procède aux mêmes essais avec des disques préparés de manière analogue à partir de méthylcellulose, d'hydroxypropylcellulose et d'acide polyacrylique, chacun d'entre eux isolément, et à partir d'un mélange à parties égales d'acide polyacrylique et de lactose. Les résultats obtenus sont également rapportés dans le tableau 1 ci-après.

(1-2) : On prépare des disques pesant environ 40 mg, d'environ 1 mm d'épaisseur et 7 mm de diamètre, dureté Monsanto 3 à 7 kg, à partir d'un mélange d'un éther alkylique inférieur de la cellulose et d'acide polyacrylique (proportions relatives 85:15) comme décrit ci-dessus en (1-1). On mesure les vitesses de désintégration

des disques par détermination de la période dans laquelle ils perdent la moitié de leur poids selon la méthode d'essai de désintégration de la pharmacopée japonaise dans laquelle les disques sont fixés sur une plaque en matière plastique et agités dans l'eau.

5 Les résultats obtenus sont rapportés dans le tableau 2 ci-après; ces résultats montrent clairement que les tablettes selon l'invention conservent très bien leur forme.

(1-3) : Pour mettre en évidence les propriétés de la matière de protection selon l'invention, on soumet les disques pesant 90 mg et mesurant environ 2 mm d'épaisseur et 7 mm de diamètre préparés comme décrit ci-dessus en (1-1) à des essais effectués sur cinq sujets qui font adhérer les disques à plusieurs endroits de leur cavité buccale afin d'observer l'adhérence à la muqueuse buccale et la vitesse de désintégration dans cette cavité. Les résultats obtenus sont rapportés dans le tableau 3 ci-après.

On procède aux mêmes essais avec des disques constitués respectivement d'hydroxypropylcellulose seule, d'acide polyacrylique seul et d'un mélange de polyacrylate de sodium et de lactose en parties égales; les résultats obtenus sont également rapportés dans le tableau 3 ci-après.

Il est clair que la matière de protection selon l'invention possède d'excellentes propriétés d'adhérence et de protection et une excellente résistance à la désintégration; elle ne gêne pas les patients et ne les empêche pas de parler, de fumer, de manger, de boire et de dormir, à quelque endroit qu'elle soit appliquée, à l'exception des lèvres qui, naturellement, sont l'objet de mouvements énergiques. Un examen effectué après les essais montre l'absence d'état anormal aux endroits où les disques ont adhéré à la membrane muqueuse.

30 D'autre part, on a pu constater que les disques constitués d'hydroxypropylcellulose étaient peu adhérents et se désintégraient rapidement. Les disques constitués d'acide polyacrylique seul ont une forte adhérence, mais ils perdent une partie de leur résistance mécanique lorsqu'ils ont gonflé et ils commencent 35 à se désagréger à partir des surfaces dans une durée relativement courte. Aux endroits où ils ont adhéré sur la membrane muqueuse,

on constate des taches blanches et même des cloques. Les disques contenant l'acide polyacrylique et le lactose gonflent à un volume représentant plusieurs fois leur volume initial, puis se brisent dans une durée relativement courte avec une sensation désagréable 5 dans toute la bouche. On a également pu confirmer que des cachets disponibles sur le marché se dissolvaient en 20 min environ dans la bouche.

(1-4) : On prépare également des disques pesant environ 40 mg et mesurant environ 1,1 mm d'épaisseur et 7 mm de diamètre à une 10 dureté Monsanto d'environ 5 à 6 kg. On étudie leurs propriétés d'adhérence en les fixant sur la membrane muqueuse à l'intérieur des lèvres inférieures de cinq sujets. Après les avoir laissés adhérer à la membrane muqueuse pendant 4 h, on les retire. 5 min et 30 min respectivement après avoir retiré les disques, on examine 15 à l'oeil nu la muqueuse à l'endroit où ils ont adhéré afin de constater une irritation éventuelle de la muqueuse. Les résultats obtenus sont rapportés dans le tableau 4.

L'essai de fonction organique montre que l'adhérence des disques à la muqueuse à l'intérieur des lèvres inférieures des 20 cinq sujets est plus forte au fur et à mesure que la teneur en polymère de l'acide acrylique est plus forte; les disques ne sont pas éliminés ni en partie ni totalement au cours de la période de 4 h d'adhérence.

On a procédé à la même expérience avec des disques 25 constitués d'un mélange d'hydroxypropylcellulose et d'acide polyacrylique; on a obtenu des résultats analogues.

Les résultats rapportés dans les tableaux 1 à 3 montrent clairement que les compositions à base mélangée d'éther alkylique inférieur de la cellulose et d'acide polyacrylique selon 30 l'invention et que les compositions à base d'acide polyacrylique seul ne se désagrègent pas bien qu'elles continuent de gonfler, même longtemps après l'administration; elles conservent parfaitement leur forme initiale et ne se brisent pas rapidement dans l'eau ni dans la cavité buccale humide; elles conviennent donc très bien à 35 l'utilisation en tant que matière de protection à utiliser par adhérence à la partie lésée de la muqueuse orale. Au contraire, une base consistant uniquement en éther alkylique inférieur de la

cellulose et une base mélangeée consistant en polyacrylate de sodium et lactose en parties égales commence à se dissoudre partiellement immédiatement après l'application et se désagrège dans une courte durée, de sorte qu'elle ne convient pas comme base pour une matière de protection à utiliser par adhérence à la muqueuse orale lésée. Une base consistant uniquement en un éther alkylique inférieur de la cellulose ne convient pas non plus pour l'usage pratique, car elle n'adhère pas suffisamment à la muqueuse et se détache facilement à l'essai d'application. D'autre part, l'essai de fonction organique effectué sur une base consistant en un éther alkylique inférieur de la cellulose et de l'acide polyacrylique conformément à l'invention montre que l'adhérence augmente lorsque la proportion d'acide polyacrylique augmente. Une étude collective des résultats rapportés dans les tableaux 1 et 2 et des résultats de l'essai de fonction organique ci-dessus permet de tirer la conclusion qu'il y a avantage à utiliser un mélange consistant en un éther alkylique inférieur de la cellulose et de l'acide polyacrylique (ou son sel) avec les proportions de mélange les plus fortes pour l'acide polyacrylique (ou son sel). Cependant, si les proportions de mélange de l'acide polyacrylique dépassent 50%, il peut y avoir irritation de la muqueuse orale, de sorte que la composition ne convient pas non plus à l'utilisation prévue.

Les résultats rapportés dans les tableaux 1 à 4 ci-après montrent qu'une composition consistant en environ 50 à 99% en poids d'éther alkylique inférieur de la cellulose et 50 à 1% en poids d'acide polyacrylique ou sel d'acide polyacrylique acceptable pour l'usage pharmaceutique convient très bien en tant que matière de protection à utiliser par adhérence à la partie lésée de la muqueuse buccale.

30 EXEMPLE 2

On prépare une matière de protection (30,0 mg par tablette) consistant en 85 parties d'hydroxypropylcellulose, 15 parties d'acide polyacrylique et 0,5 partie de stéarate de magnésium. On utilise la composition sur 10 patients souffrant d'aphte stomatique récurrent selon prescription d'une tablette une à deux fois par jour; on surveille trois facteurs : degré de la douleur,

dimension de la partie affectée par l'aphte et degré d'inflammation. Le jugement est exprimé par cinq notes selon qu'il y a efficacité remarquable avec guérison complète de l'aphte et de l'inflammation en 1 à 4 jours après l'administration, guérison effective en 5 à 5 7 jours, guérison à peu près effective en 8 à 10 jours, pas de modification, et aggravation.

Les résultats obtenus sont les suivants : il y a trois cas de "efficacité remarquable", quatre cas de "efficacité", trois cas de "efficacité relative", aucun cas de "sans modification" 10 et aucun cas de "aggravation"; le total des cas de "efficacité" remarquable et "efficacité" représente un pourcentage effectif de 70%, et il n'y a aucun cas pathologique chez les patients.

EXEMPLE 3

On prépare un mélange pulvérulent homogène pour couche adhésive à partir de 50 parties d'un polymère de l'acide acrylique 15 (produit du commerce Carbopol 934), 50 parties d'hydroxypropylcellulose et 0,5 partie de stéarate de magnésium; on prépare par ailleurs un mélange pulvérulent homogène pour la couche non adhésive, à partir de 61 parties de lactose, 9 parties d'hydroxypropylcellulose, 10 parties de carboxyméthylcellulose calcique et 0,5 partie 20 de stéarate de magnésium.

On forme des tablettes à deux couches à un diamètre d'environ 7 mm, avec une couche inférieure pesant environ 40 mg et une couche supérieure pesant environ 20 mg à partir des deux mélanges 25 ci-dessus; on se sert à cet effet d'une machine ordinaire à comprimés à couches multiples.

EXEMPLE 4

On soumet les tablettes à deux couches décrites dans l'exemple 3 à trente sujets en vue de mettre en évidence les facilités d'application à la membrane muqueuse humide, et l'adhérence éventuelle des tablettes (ou leur élimination) sur la muqueuse opposée (gencive). Chacune des tablettes est placée doucement à l'endroit prescrit de la muqueuse, à l'intérieur de la lèvre inférieure à l'aide d'une pince et en pressant légèrement à l'endroit 30 voulu sur la partie antérieure du palais avec le bout du doigt propre. Les résultats obtenus sont rapportés dans le tableau 5 ci-après.

EXEMPLE 5

On prépare une matière de protection à deux couches (55,0 mg par tablette) comprenant une couche adhésive consistant en 85 parties d'hydroxypropylcellulose, 15 parties d'acide polyacrylique et 0,5 partie de stéarate de magnésium, et une couche de support consistant en 90 parties de lactose, 7 parties de carboxyméthylcellulose calcique et 3 parties d'hydroxypropylcellulose. On utilise cette composition sur 89 patients souffrant d'aphte stomatique récurrent à qui on prescrit une tablette une fois et deux fois par jour; on fait observer et juger les résultats par des médecins concernant trois facteurs, à savoir le degré de douleur, la dimension de la partie affectée par l'aphte et le degré d'inflammation. Le jugement est exprimé dans cinq catégories : efficacité remarquable, l'aphte et l'inflammation ayant entièrement disparu en 1 à 4 jours après administration, efficacité lorsqu'il y a guérison en 5 à 7 jours, efficacité limitée lorsqu'il y a guérison en 8 à 10 jours, pas de modification et aggravation.

Les résultats sont les suivants : 45 cas de "efficacité remarquable", 26 cas de "efficacité", 13 cas de "efficacité relative", 4 cas de "sans modification" et un cas de "aggravation"; le total des cas de "efficacité remarquable" et "efficacité" représente un pourcentage effectif de 79,8% et il n'y a pas de cas pathologique chez aucun des patients.

TABLEAU 1

Durée d'exposition h, *1	Consti- tuants proportions relatives	Méthyl- cellulose *3/ acide polyacrylique *2			Hydroxyéthyl- cellulose *1/ acide polyacrylique *2			Hydroxypropyl- cellulose *5/ acide polyacrylique *2			Hydroxypropylcellulose/ acide polyacrylique		
		E	P	F	D	P	F	D	P	F	D	P	F
1	12,1	-	tonne	14,0	-	10,2	-	12,2	-	13,2	-	barre	
3	18,8	-	"	21,0	-	15,1	-	19,0	-	27,6	-	"	
6	22,6	38,0	"	30,5	162	21,6	85,2	25,2	91,5	35,3	93,1	"	
10	30,6	-	"	37,2	-	30,2	-	31,4	-	37,2	-	"	
22	40,2	183	"	48,0	241	38,1	172	42,9	190	47,9	195	"	
52	63,3	283	"	61,2	358	55,3	296	60,2	265	56,1	254	"	
76	-	-	"	-	-	-	-	70,3	281	59,0	292	"	

TABLEAU 1 (suite)

Hydroxypropyl- cellulose				Méthyl- cellulose *3				Acide polyacrylique *2				Polyacrylate de sodium *6/lactose				
												50/50				
D	P	F	D	D	P	F	D	D	P	F	D	P	F	D	P	F
9,4	-	dissous	10,2	-	dissous	partiellement	39,6	-	-	bonne	30,6	-	dissous	partiellement	-	-
13,7	-	"	14,5	-	"	"	48,9	-	"	"	55,4	-	"	"	-	-
28,5	-	désa- grégé	28,3	-	désa- grégé	57,6	251	"	"	74,1	-	désa- grégé	"	"	"	"
-	-	"	-	-	"	59,7	-	"	"	-	-	-	-	-	-	-
-	-	"	-	-	"	74,1	-	"	"	-	-	-	-	-	-	-
-	-	"	-	-	"	88,5	365	"	"	-	-	-	-	-	-	-
-	-	"	-	-	"	97,2	1006	"	"	-	-	-	-	-	-	-

Nota :

*1 : D = augmentation de diamètre, %; P = augmentation de poids, %; F = conservation de la forme

*2 : viscosité en solution aqueuse à 0,2% (pH 7,3) à 25 $^{\circ}$ C = 11.500 cPo

*3 : viscosité en solution aqueuse à 2% à 20 $^{\circ}$ C = 1.335 cPo

*4 : viscosité en solution aqueuse à 2% à 20 $^{\circ}$ C = 5.140 cPo

*5 : viscosité en solution aqueuse à 2% à 20 $^{\circ}$ C = 143 cPo

*6 : degré de polymérisation = 15.000 à 20.000

TABLEAU 2

Ether de cellulose		Propriétés physiques des tablettes			Propriété de désintégration (période de demi-poids), min
Type	Viscosité (cPo) ± 1	Poids (mg)	Epaisseur (mm)	Dureté, kg	
Méthyl-cellulose	17,7	40,6	0,93	6,7	46
	28,9	42,2	1,00	6,6	46
	100	42,0	0,99	7,1	54
	382	39,7	0,99	6,9	55
	1.335	38,6	0,95	6,0	58
	4.160	42,6	1,02	7,1	52
	9.670	40,6	0,98	7,3	50
	10.282	40,7	1,28	6,4	40
	48,1	40,0	1,30	5,9	36
Ethyl-cellulose	100	40,3	1,33	4,9	54
	320	40,3	1,00	4,1	35
	1.320	41,4	1,08	3,8	48
Hydroxyéthyl-cellulose	5.140	49,1	0,97	4,3	48
	3,5	39,3	1,06	5,3	22
	10,4	40,2	1,09	5,7	26
Hydroxypropyl-cellulose	61	41,3	1,12	5,9	52
	2.080	39,8	1,07	6,1	98

TABLEAU 2 (suite)

Ether de cellulose		Propriétés physiques des tablettes			Propriété de désin- tigration (période de demi-poids), min	
Type	Viscosité (cPo) *1	Poids (mg)	Épaisseur (mm)	Dureté, kg		
Carboxyméthyl- cellulose	61,5	42,0	0,96	7,3	13	
Carboxyméthyl- cellulose sodique	2,420	40,6	0,91	5,1	16	
Carboxyméthyl- cellulose calcique	gonflée	39,3	0,90	4,7	10	
Hydroxypropyl- mâthylcellulose	3,5 14,3 19,3	38,9 40,2 39,0	0,97 1,01 1,02	5,5 4,3 4,2	25 28 29	

*1 : mesurée en solution aqueuse à 2% à 20°C

*2 : mesurée en solution à 5% dans un mélange toluène-méthanol à 25°C

TABLEAU 3

Constituants	Hydroxypropylcellulose + acide polyacrylique	Acide polyacrylique	Acide polyacrylique + lactose
Endroit d'application	Lèvre	Gencive (surface extérieure)	Gencive (surface extérieure)
Durée, h	dentier	Gencive (surface extérieure)	Gencive (surface extérieure)
1			
2			
3			
4			
5			
...			
13			
20			
22			
Observations		indique les disques qui tombent au cours d'un repas a été pris	a pris deux repas et a dormi

TABLEAU 4

Etat de la muqueuse *1	Moment de l'examen	Au bout de 5 min										Au bout de 30 min				
		Cons-tituant *2	95/5	90/10	75/25	65/35	50/50	25/75	10/50	95/5	90/10	75/25	65/35	50/50	25/75	10/50
Taches blanches observées	A	-	-	-	-	+	++	-	-	-	-	-	-	-	+	+
	B	-	-	-	-	±	+	-	-	-	-	-	-	-	±	+
	C	-	-	-	-	±	+	-	-	-	-	-	-	-	±	±
	D	-	-	±	±	±	++	-	-	-	-	-	-	-	±	+
	E	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	+	+
Cloques minuscules observées	A	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	±	±
	B	-	-	-	-	-	±	+	-	-	-	-	-	-	±	±
	C	-	-	-	-	-	±	±	+	-	-	-	-	-	±	±
	D	-	-	±	±	±	+	+	-	-	-	-	-	-	±	+
	E	-	-	-	-	-	-	±	±	-	-	-	-	-	-	-

*1 : - niant, ± absence presque complète, + présence, ++ présence abondante

*2 : méthylcellulose/acide polyacrylique (proportions relatives)

TABLEAU 5

	Nombre d'échecs	Nombre d'essais	Adhérence à la membrane opposée
	A l'intérieur de la lèvre inférieure	Partie antérieure du palais	A l'intérieur de la lèvre inférieure
Tablette à deux couches	0/90	1/90	0/90

REVENDEICATIONS

1 - Matière de protection à appliquer sur une partie lésée de la muqueuse buccale, caractérisée en ce qu'elle consiste essentiellement en un éther alkylique inférieur de la cellulose 5 et un acide polyacrylique ou un sel d'un tel acide acceptable pour l'usage pharmaceutique.

2 - Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle contient de 0,1 à 10 parties en poids d'acide polyacrylique ou sel d'acide polyacrylique acceptable pour l'usage pharmaceutique, pour 10 parties en poids d'éther alkylique inférieur de la cellulose. 10

3 - Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que le groupe alkyle inférieur de l'éther alkylique inférieur de la cellulose est choisi dans la classe formée par les groupes 15 méthyle, les groupes hydroxyalkyle inférieur en C_2 - C_3 et les groupes carboxylate formés entre des métaux alcalins et des groupes carboxyalkyle inférieur en C_2 - C_3 .

4 - Composition selon la revendication 3, caractérisée en ce que l'éther alkylique inférieur de la cellulose est la méthylcellulose, l'hydroxyéthylcellulose, l'hydroxypropylcellulose, l'hydroxypropylméthylcellulose, la carboxyméthylhydroxyéthylcellulose ou la carboxyméthylcellulose sodique. 20

5 - Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que l'éther alkylique inférieur de la cellulose présente une 25 viscosité de 3 à 10 000 cP en solution aqueuse à 2% en poids à 20°C.

6 - Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que l'acide polyacrylique a une viscosité de 360 à 165 000 cP, la mesure étant faite à une température de $25,0 \pm 0,5^\circ C$ sur une solution aqueuse du sel de sodium de l'acide à un pH de 7 à 7,5, 30 à une concentration de 0,2% en poids, exprimé en acide polyacrylique.

7 - Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle comprend une couche adhésive consistant essentiellement en éther alkylique inférieur de la cellulose et acide polyacrylique ou sel d'acide polyacrylique acceptable pour l'usage pharmaceutique et une couche non adhésive qui n'adhère pas à la surface 35

humide de la muqueuse buccale.

8 - Composition selon la revendication 7, caractérisée en ce que la couche non adhésive comprend des composants solubles ou désintégrables dans l'eau.

9 - Composition selon la revendication 8, caractérisée en ce que la couche non adhésive comprend un ou plusieurs composants choisis dans le groupe formé par le lactose, le glucose, le saccharose, l'amidon, la cellulose cristalline, la dextrine, la cyclodextrine, la silice, les silicates d'aluminium, le talc, le stéarate de calcium, le stéarate de magnésium, la cire d'abeilles, les polyéthylèneglycols, les polyphosphates, les phosphates de calcium anhydre et la carboxyméthylcellulose calcique.